مارکرهای سرمی ارزیابی هیپرگلیسمی در دیابت شیرین

● دکتر محمد علی تخشید
استاد تمام بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
takhshidma@sums.ac.ir

● دکتر ریتا عرب سلغار
دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

❑ خلاصه

شواهد بالینی نشان دهنده ارتباط عوارض دیابت شیرین (Diabetes Mellitus) با وضعیت کنترل گلیسمی بیماران است. از این رو ارزیابی شرایط گلیسمی در مدیریت این بیماری بسیار مهم است. هموگلوبین(HbA1c) A1c متداول‌ترین روشی است که برای بررسی وضعیت گلیسمی بیماران دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مقدار HbA1c تحت تأثیر میزان عوامل مداخله گر مختلف از جمله بقا گلبول‌های قرمز و هموگلوبینوپاتی قرار می‌گیرد و در چنین مواردی نتایج قابل اعتمادی را به دست نمی‌دهد. در این موارد از نشانگرهای سرمی از جمله فروکتوزآمین، آلبومین گلیکیله و ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول به عنوان جایگزین HbA1c استفاده می‌گردد. در این مقاله مروری به بررسی روش‌های اندازه‌گیری، جنبه‌های مختلف اثر گذار بر اندازه‌گیری و کاربردهای بالینی این نشانگرها پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: دیابت شیرین، کنترل گلیسمی، فروکتوزآمین، آلبومین گلیکیله، ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول

❑ مقدمه

گلیکاسیون (glycation) واکنشی غیر آنزیمی است که در آن گلوکز به صورت خود به خود به عامل آمینی پروتئین‌ها و سایر بیومولکول ها متصل می‌گردد. عامل اصلی تعیین کننده سرعت و میزان این غلظت گلوکز در محیط است (۱). با توجه به این که هیپرگلیسمی مشخصه اصلی دیابت شیرین محسوب می‌گردد گلیکیشن در این بیماران تسریع شده و عامل اصلی ایجاد اختلالات متابولیک در بیماران دیابتی به شمار می‌آید (۲). گلیکاسیون هموگلوبین A(هموگلوبین اصلی بالغین) منجر به تولید HbA1c در گلبول‌های قرمز می‌گردد. عمر گلبول‌های قرمز خون تقریباً ۹۰ تا ۱۲۰ است، از این رو HbA1c نشان دهنده میانگین غلظت گلوکز خون در دو سه ماه گذشته یک بیمار دیابتی است. پزشکان به طور متداول از سنجش HbA1c برای پایش وضعیت کنترل قند خون، پاسخ به درمان و خطر ایجاد عوارض دیابت استفاده می‌کنند. استفاده از روش‌های مختلف برای اندازه‌گیری سطح HbA1c منجر به ایجاد تنوع گسترده در نتایج اندازه گیری HbA1c می‌شود (۳). به علاوه وجود واریانت های هموگلوبین، سطوح بالای HbF و هموگلوبین کاربامیله که تشکیل آن در بیماران با نقص کلیوی شایع است موجب بروز خطا در اندازه گیری HbA1c می‌گردد (۴). همچنین در نوزادان که HbF هموگلوبین اصلی است از HbA1c نمی‌توان به عنوان یک نشانگر گلیسمی استفاده کرد (۵). در این موارد از نشانگرهای دیگری از جمله فروکتوزآمین، آلبومین گلیکیله (Glycated albumin) و ۱،۵-آنهیدروگلوسیتول (1,5-anhydroglucitol) به عنوان جایگزین HbA1c استفاده می‌گردد. در این مقاله مروری به بررسی روش‌های اندازه گیری و جنبه‌های مختلف اثر گذار بر اندازه گیری آن‌ها و همچنین کاربردهای بالینی این نشانگرها پرداخته می‌شود.

❑ فروکتوزآمین (Fructosamine)

فروکتـــوز آمیـــن کتوآمینی اســـت که از گلیکاســـیون پروتئین‌های سرم شـــامل آلبومین (عمدتاً)، گلوبولین ها و لیپوپروتئین‌هـــا حاصل می‌گردد پس در واقع شـــامل تمام پروتئین‌های گلیکله ســـرم می‌شـــود (۶). اتصال گلوکز طی واکنش شیف به گروه آمین باقیمانده‌های لیزین و یا انتهای آمینی پروتئین‌ها تولید فروکتوزآمین می‌کند. پروتئین‌های گلیکه شـــده نیمه عمر کوتاه‌تری در مقایسه با هموگلوبین و گلبول‌های قرمز دارند، از این رو تغییرات قند خون را در بازه زمانی کوتاه‌تر نشـــان می‌دهند. مقادیر سرمی فروکتوزآمین نشانگر میانگین غلظت گلوکز سرم در دو تا سه هفته گذشته بیمار می‌باشـــد. به علاوه تاثیـــرات هموگلوبینوپاتی ها را به حداقل می‌رســـانند (۷). گر چه انـــدازه گیری HbA1c در تشـــخیص و مدیریت درمان دیابت اهمیت بسزایی دارد اما چندین مطالعـــه این نظریه را تقویت می‌کنـــد که در افراد دیابتی با عوارض میکرووواسکولار یا ماکرووواسکولار استفاده از فروکتوزآمین و آلبومین گلیکه شده که تغییرات کوتاه مدت را نشان می‌دهند ارزش بیشتری دارد (۸). به علاوه سنجش فروکتوزآمین در مقایسه با HbA1C ارزان‌تر و آسان‌تر انجام می‌شود.

❑ اندازه گیری فروکتوزآمین

برای اندازه گیری فروکتوزآمین می‌توان از سرم یا پلاسما استفاده کرد، نمونه گیری در هر ساعت از شبانه روز بلامانع بوده و نیازی به ناشتایی بیمار نمی‌باشد. کروماتوگرافی میل ترکیبـــی با اســـتفاده از آمینوفنیل بورونیک اســـید و روش کالریمتری براســـاس احیاء نیتروبلـــو تترازولیوم (NBT) به فورمازون دو روش اندازه گیری فروکتوزآمین می‌باشند. این روش نسبتاً ارزان و قابل استفاده در دستگاه‌های اتوآنالیزور می‌باشد (۹).

❑ عوامل مداخله گر در اندازه گیری فروکتوزآمین

محدوده نرمال فروکتوزآمین سرمی 200–285 umol/L اســـت. روش کالریمتری در اندازه گیـــری فروکتوزآمین به تغییرات دما حســـاس بـــوده و همچنین تحـــت تأثیر مواد احیا کننده در ســـرم مانند بیلی روبیـــن و ویتامین C قرار می‌گیرد. مقادیر فروکتوزآمیـــن تحت تأثیر میزان آلبومین و پروتئین تام ســـرم نیـــز قرار می‌گیـــرد و در مواردی که میزان آلبومین ســـرمی کمتر از 3g/dl باشد میزان فروکتوز آمین قابل اعتماد نیســـت. همچنین در شرایطی که میزان پروتئین تام ســـرم افزایش یابد (به عنوان مثال در مالتیپل میلوما و یا گاماپاتی‌ها) میزان فروکتوزآمین تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۰). مقادیر پایین کاذب فروکتوزآمین در مقایسه با میانگین ســـطح ســـرمی گلوکز در موارد گردش ســـریع آلبومین مانند سندروم نفروتیک، بیماری‌های شدید کبدی، ســـوء تغذیه و انتروپاتی های با دفع بـــالای پروتئین دیده می‌شـــود. میزان فروکتوزآمین ســـرمی در کودکان کمتر از بزرگسالان می‌باشد که به علت مقدار پایین‌تر پروتئین‌های سرم می‌باشـــد (۱۱). فروکتوزآمین قابل شناسایی در بزاق هم می‌باشـــد و به طور قابل توجهی در بـــزاق افراد دیابتی تایپ ۲ بالاتر است (۱۲).

❑ آلبومین گلیکیله (Glycated albumin)

آلبومیـــن خون ۶۰ درصـــد پروتئین تام خون را شـــامل می‌شـــود ۱۰ برابر بیشـــتر از هموگلوبین به گلیکاســـیون حساس می‌باشد. گروه‌های آمینی آزاد آلبومین سرم در PH فیزیولوژیـــک با گروه‌های کتونی یـــا آلدئیدی قندهای احیا کننده واکنـــش داده و ترکیب ناپایدار آلدامین را تشـــکیل می‌دهند، این محصولات طی فرآیند بازآرایی به محصولات پایداری به نـــام ترکیبـــات آمـــادوری (amadori) تبدیل می‌شـــود که آلبومین گلیکیله نامیده می‌شـــود. در شرایط افزایش قند خون تولید آلبومین گلیکیله افزایش می‌یابد. از آنجایی که نیمه عمر آلبومین در مقایســـه با RBC کوتاه‌تر می‌باشـــد لذا مقدار آلبومین گلیکیله در مقایسه با HbA1c توانایی ارزیابی قند خون را فقط در دو تا ســـه هفته گذشته دارد (۱۱).

❑ اندازه گیری آلبومین گلیکیله

روش‌های مختلفی شامل روش‌های آنزیمی، کروماتوگرافی و HPLC، الایـــزا، کالریمتـــری و الکتروکمیـــکال بـــرای اندازه‌گیری آلبومین گلیکیله در دســـترس می‌باشـــد. روش آنزیمی روشـــی ساده، دقیق و قابل استفاده در اتوآنالیزور ها

می‌باشد (۱۴). در این متد ابتدا آمینو اسیدهای گلیکیله اندوژن حذف شده سپس آلبومین گلیکیله توسط یک پروتئیناز اختصاصی آلبومین هیدرولیز شده و محصول این واکنش توسط کتوآمین اکسیداز اکسیده شده و H2O2 تولید می‌گردد که با کروموژن ترکیب و تولید رنگ می‌شود. میزان نرمال آلبومین گلیکیله حدود ۱۴ درصد بوده و در بیماران دیابتی به بالاتر از ۱۷ درصد خواهد رسید، گاهی در افراد دیابتی این میزان دو تا ۵ برابر حد نرمال می‌شود. گفتنی است که متدهای اندازه گیری آلبومین گلیکیله نیز مانند فروکتوزآمین فاقد روش‌های استانداردسازی بوده و کنترل کیفی آن به خوبی HbA1c انجام نشده است. میزان آلبومین گلیکیله سرمی نیز مانند فروکتوزآمین تحت تأثیر غلظت آلبومین سرمی قرار می‌گیرد (۱۶،۱۵).

❑ کاربرد بالینی آلبومین گلیکیله

آلبومین گلیکیله مزایای متعددی در ارزیابی کنترل گلوکز دارد، اولین مزیت این است که برخلاف HbA1c تحت تأثیر طول عمر غیر نرمال RBC و یا واریانت های مختلف هموگلوبین قرار نمی‌گیرد. آلبومین گلیکیله یک شاخص مفید اختصاصی برای کنترل قند خون در اختلالات خونی مانند کم خونی، خونریزی‌ها، آنمی کلیوی، بارداری، سیروز کبدی و دیابت نوزادان محسوب می‌گردد. مزیت دیگر آلبومین گلیکیله در شرایطی است که افزایش قند خون به سرعت اتفاق افتاده و یا گلیسمی به سرعت بدتر می‌شود (مانند دیابت تایپ ۱ فولمینت). نهایتاً در مقایسه با HbA1c، همخوانی بهتری بین آلبومین گلیکیله و سطح قند خون بعد از غذا وجود دارد. با توجه به این که سرعت گلیکیشن در آلبومین ده برابر سریع‌تر از HbA1c می‌باشد احتمالاً انعکاس بهتری از تغییرات گلوکز خون و افزایش قند خون بعد از غذا در مقایسه با مقادیر HbA1c می‌باشد (۱۷).

❑ محدودیت‌های آلبومین گلیکیله

مقادیر آلبومین گلیکیله در بیماری‌هایی که متابولیسم آلبومین غیر نرمال می‌باشد قابل اطمینان نیست، افزایش متابولیسم آلبومین در بیماری‌هایی مانند سندروم نفروتیک، پرکاری تیروئید، سندروم کوشینگ، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و در نوزادان باعث کاهش سطح آلبومین گلیکیله خواهد شد (۱۸). در مواردی که متابولیسم آلبومین کاهش پیدا کند مانند سیروز کبدی و کم کاری تیروئید سطح آلبومین گلیکیله افزایش خواهد یافت (۱۹). گر چه این تغییرات به شدت تغییرات سرمی فروکتوزآمین نمی‌باشد. برخلاف HbA1c، آلبومین گلیکیله به طور معکوس تحت تأثیر چاقی است و در اشخاص چاق با درصد بالای چربی کاهش بیشتری دارد (۲۰). سطح سرمی گلوکز در نوزادان پایین‌تر از بالغین بوده همچنین بالا بودن متابولیسم آلبومین در نهایت باعث کاهش سطح آلبومین گلیکیله نوزادان خواهد بود (۲۱). اندازه گیری آلبومین گلیکیله همزمان با اندازه گیری گلوکز برای تشخیص دیابت و پیش دیابت نیز پیشنهاد شده است زیرا حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد (۲۲). آلبومین گلیکیله به عنوان یک عامل آتروژنیک در ایجاد عوارض ناشی از دیابت نقش دارد و به طور برگشت ناپذیر باعث تقویت پاسخ‌های آتروژنیک، ترومبوژنیک و التهابی و تشدید خطر بیماری‌های قلبی عروقی شده همچنین باعث از بین بردن اثر ضد التهابی HDL می‌شود (۲۳). علاوه بر این نشان داده شد که گلیکاسیون، آلبومین را برای بعضی انواع سلول‌های مغزی و عروقی سیتوتوکسیک کرده و کاهش نقش محافظتی در ممانعت از تجمع بتا آمیلوئید داشته و در نهایت در پیشرفت آلزایمر مشارکت داشته است (۲۴). به طور کلی می‌توان گفت که آلبومین گلیکیله نه تنها یک جایگزین مناسب HbA1c می‌باشد بلکه به عنوان یک عامل در پیشگویی عوارض دیابت نیز اهمیت دارد.

❑ آنهیدروگلوسیتول(1,5-AG)

آنهیدروگلوسیتول نوعی داکسی گلوکز است که به طور نرمال در پلی الکل‌های مواد غذایی موجود می‌باشد و از طریق جذب روده‌ای وارد بدن می‌شود. در مواقعی که گلوکز خون نرمال باشد سطح سرمی این نشانگر وابسته به میزان این ترکیب در مواد غذایی، میزان جذب روده‌ای، فیلتراسیون گلومرول ها و باز جذب توبولی است (۲۵). غلظت سرمی نرمال 1,5-AG برابر 12–40 µg/ml می‌باشد. باز جذب توبولی 1,5-AG توسط کوترانسپورتر SGLT4 و همراه با گلوکز انجام می‌شود لذا مقادیر سرمی آن با سطوح بسیار بالای گلوکز در باز جذب

کلیوی رقابت می‌کند به طوری که افزایش قند خون به بیش از 180mg/dl باعث کاهش 1,5-AG سرمی به دلیل افزایش دفع کلیوی آن خواهد شـد. میزان پایین 1,5-AG سـرمی نشـانگر افزایش گلوکز در گردش خون و بروز گلوکز اوری در یکی دو هفته اخیر می‌باشـد (۲۶). از طرف دیگر اندازه گیری 1,5-AG بهتر از HbA1c تغییرات گلوکز خون بعد از مصرف غذا را نشان می‌دهد (۲۷). گرچه 1,5-AG ممکن است کاربرد بالینی برای پیگیری و درمان دیابت تایپ ۱ داشـته باشد اما نتایج آزمایش تحت تأثیر تغییرات در همودینامیک کلیه است که از اعتماد به نتایج می‌کاهد (۲۸).

❑ اندازه گیری 1,5-AG

روش‌های متفاوتی برای اندازه گیری کمی 1,5-AG وجود دارد که دو روش مهم آن شامل GC-MS و روش کالریمتری آنزیمی می‌باشد. نمونه سرم و پلاسما هر دو قابل استفاده بوده و ناشـتایی ضرورتی ندارد. در هر دو روش خارج کردن گلوکز و پروتئین سـرم جهت آماده سازی نمونه لازم است. در روش آنزیمی با اسـتفاده از آنزیم پیرانوز اکسیداز،1,5-AG اکسید شـده و آب اکسیژنه تولید شـده که نسبت مستقیم با میزان 1,5-AG دارد به روش کالریمتری با سـنجش جذب نوری کروموژن تغییر رنگ یافته خوانده می‌شود. جهت جلوگیری از تداخل قبل از انجام واکنش پروتئین‌ها با کمک تری‌کلرواستیک اسـید و گلوکز با اسـتفاده از سـتون‌های تعویض یونی جدا می‌شوند (۲۹).

❑ نتیجه گیری

نشانگرهای سـرمی کنترل گلیسمی می‌توانند به عنوان جایگزین HbA1c در شـرایطی مانند هموگلوبینوپاتی و سـایر مواردی که استفاده از HbA1c ممکن نیست به کار گرفته شوند. مزیت دیگر این نشانگرها این است جهت پایش کوتاه مدت تر گلوکز خون مناسب‌تر از HbA1c می‌باشند به نظر می‌رسـد که اندازه گیری 1,5-AG سـرمی برای تخمین گردش قند خون در یک روز مفید باشد. همچنین از این نشـانگر می‌توان برای بررسی نوسانات قند خون بعد از غذا استفاده نمود. با این وجود، هیچ دستورالعمل قطعی برای اسـتفاده از این نشـانگرها به عنوان روش جایگزین HbA1c و یا مکمل نشـانگرهای اسـتاندارد و کلاسیک مانند قند خون ناشـتا و مطالعات آینده نگر بلند مدت در این زمینه وجود ندارد. لذا ضروری است مطالعات کوهورت بزرگ برای روشـن شـدن توانایی بالقوه این نشانگرها در تشخیص سـریع‌تر، مدیریت درمان و جلوگیری از عوارض دیابت انجام پذیرد.

References:

1- Seri A, Khorsand M, Rezaei Z, Hamedi A, Takhshid MA. Inhibitory effect of bunium persicum hydroalcoholic extract on glucose-induced albumin glycation, oxidation, and aggregation in vitro. Iranian journal of medical sciences. 2017;42(4):369.

2- Abedi S, Vessal M, Asadian F, Takhshid MA. Association of serum kynurenine/tryptophan ratio with poor glycemic control in patients with type2 diabetes. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2021;20(2):1521-7.

3- Lee J-E. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1, 5-anhydroglucitol. Annals of pediatric endocrinology & metabolism. 2015;20(2):74.

4- Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. Annals of laboratory medicine. 2013;33.400-393: (6).

5- Suzuki S, Koga M, Amamiya S, Nakao A, Wada K, Okuhara K, et al. Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. Diabetologia. 2011;54(9):2247-53.

6- Mosca A, Carenini A, Zoppi F, Carpinelli A, Banfi G, Ceriotti F, et al. Plasma protein glycation as measured by fructosamine assay. Clinical chemistry. 1987;33(7):1141-6.

7- Ahmed N, Furth AJ. Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. Clinical chemistry. 1992;38(7):1301-3.

8- Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Matsumoto S, Kasayama S. Glycated albumin levels are higher relative to glycated haemoglobin levels in gastrectomized subjects. Annals of Clinical Biochemistry. 2010;47(1):39-43.

9- Frandsen E, Sabagh T, Bacchus R. Serum fructosamine in diabetic pregnancy. Clinical chemistry. 1988;34:316-9.

10- Rivera-Velez SM, Hwang J, Navas J, Villarino NF. Identification of differences in the formation of plasma glycated proteins between dogs and humans under diabetes-like glucose concentration conditions. International journal of biological macromolecules. 2019;123:1197-203.

11- Miyazaki A, Kohzuma T, Kasayama S, Koga M. Classification of variant forms of haemoglobin according to the ratio of glycated haemoglobin to glycated albumin. Annals of Clinical Biochemistry. 2012;49(5):441-4.

12- Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(4):279-88.

13- Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes. 1994;43(6):836-41.

14- Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2002;324(1-2):61-71.

15- Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2004;346(2):135-43.

16- Kohzuma T, Koga M. Lucica GA-L glycated albumin assay kit: a new diagnostic test for diabetes mellitus. Molecular diagnosis & therapy. 2010;14(1):49-51.

17- Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, Pozzilli P, Choi MC, Kwon MK, et al. Evaluation of glycemic variability in well-controlled type 2 diabetes mellitus. Diabetes technology & therapeutics. 2013;15(6):455-60.

18- Suzuki S, Koga M, Takahashi H, Matsuo K, Tanahashi Y, Azuma H. Glycated albumin in patients with neonatal diabetes mellitus is apparently low in relation to glycemia compared with that in patients with type 1 diabetes mellitus. Hormone research in paediatrics. 2012;77(5):273-6.

19- Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2014;433:96-104.

20- Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. Endocrine journal. 2006;53(3):387-91.

21- Lee J-E. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015;20(2):74-8.

22- Hwang YC, Jung CH, Ahn HY, Jeon WS, Jin SM, Woo JT, et al. Optimal glycated albumin cutoff value to diagnose diabetes in Korean adults: a retrospective study based on the oral glucose tolerance test. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2014;437:1-5.

23- Okuda LS, Castilho G, Rocco DD, Nakandakare ER, Catanozi S, Passarelli M. Advanced glycated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport. Biochimica et biophysica acta. 2012;1821(12):1485-92.

24- Ramos-Fernández E, Tajes M, Palomer E, Ill-Raga G, Bosch-Morató M, Guivernau B, et al. Posttranslational nitro-glycative modifications of albumin in Alzheimer's disease: implications in cytotoxicity and amyloid-β peptide aggregation. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;40(3):643-57.

25- Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. The American journal of physiology. 1992;263(2 Pt 1):E268-73.

26- Stettler C, Stahl M, Allemann S, Diem P, Schmidlin K, Zwahlen M, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2008;31(8):1534-5.

27- Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. Diabetes care. 2006;29(6):1214-9.

28- Seok H, Huh JH, Kim HM, Lee BW, Kang ES, Lee HC, et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. Diabetes & metabolism journal. 2015;39(2):164-70.

29- Juraschek SP, Steffes MW, Miller ER, 3rd, Selvin E. Alternative markers of hyperglycemia and risk of diabetes. Diabetes care. 2012;35(11):2265-70.